

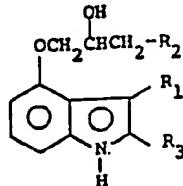
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

13-

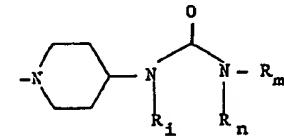
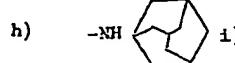
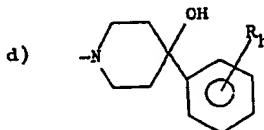
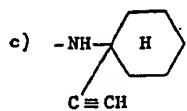
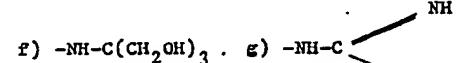
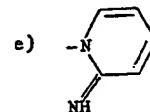
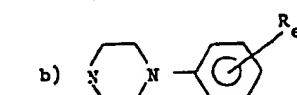
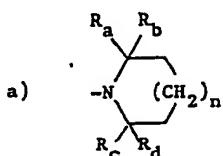
(51) Internationale Patentklassifikation <sup>3</sup> : C07D 209/08, 209/42, 401/14, 401/12, 403/12; A61K 31/40// G07D 405/12		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 80/00152 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 7. Februar 1980 (07.02.80)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH79/00091</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 20. Juni 1979 (20.06.79)</p> <p>(31) Prioritätsaktenzeichen: 7235/78 7240/78 491/79 496/79</p> <p>(32) Prioritätsdaten: 3. Juli 1978 (03.07.78) 3. Juli 1978 (03.07.78) 18. Januar 1979 (18.01.79) 18. Januar 1979 (18.01.79)</p> <p>(33) Prioritätsland: CH</p> <p>(71) Anmelder: SANDOZ AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4002 Basel (CH).</p>		<p>(72) Erfinder: BERTHOLD, Richard; Ahornstrasse 9, CH- 4103 Bottmingen (CH).</p> <p>(81) Bestimmungsstaat: CH</p> <p>Veröffentlicht: <i>mit dem internationalen Recherchenbericht</i></p>	
<p>(54) Title: 3-AMINOPROPOXY-ARYL DERIVATES, PREPARATION AND USE THEREOF</p> <p>(54) Bezeichnung: 3-AMINOPROPOXYARYL-DERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG</p> <p>(57) Abstract New compounds having the following formula I,</p> <p> </p> <p>wherein R1 is hydrogen or methyl R3 is hydrogen, methyl, hydroxymethyl, carboxyl, alcoxy carbonyl having 2 to 5 carbon atoms, carbamoyl or cyano and R2 is one of the groups a) to i); these groups are:</p> <p> </p> <p>and may be used as medicines. These compounds have antiarrhythmic, -adrenergic blocking and antihypertension properties; and in case of compounds carrying in position 2 of the indole cycle a cyano or carbamoyl group, -adrenergic blocking properties. These compounds are obtained by amination.</p>			

(57) Zusammenfassung

Die neuen Verbindungen der Formel I,



worin R1 Wasserstoff oder Methyl bedeutet, R3 für Wasserstoff, Methyl, Hydroxymethyl, Carboxyl, Alkoxy carbonyl mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Carbamoyl oder Cyano steht und R2 eine Gruppe a) bis i) bedeutet, wobei Gruppe a) bis i) folgende Bedeutung besitzen:



können als Heilmittel verwendet werden. Sie besitzen antiarrhythmische, adrenergisch blockierende und antihypertensive Eigenschaften und, im Falle der Verbindungen, die in 2-Stellung des Indolringes eine Cyano- oder Carbamoylgruppe tragen, ausserdem adrenergisch blockierende Eigenschaften. Man erhält sie durch Aminierung.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

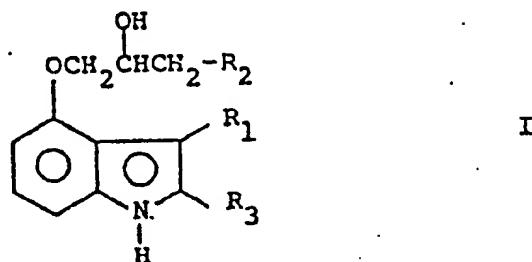
AT	Österreich
BR	Brasilien
CF	Zentrale Afrikanische Republik
CG	Kongo
CH	Schweiz
CM	Kamerun
DE	Deutschland, Bundesrepublik
DK	Dänemark
FR	Frankreich
GA	Gabun
GB	Vereinigtes Königreich
JP	Japan

LU	Luxemburg
MC	Monaco
MG	Madagaskar
MW	Malawi
NL	Niederlande
RO	Rumania
SE	Schweden
SN	Senegal
SU	Soviet Union
TD	Tschad
TG	Togo
US	Vereinigte Staaten von Amerika

3-AMINOPROPOXYARYL-DERIVATE, IHRE HERSTELLUNG  
UND VERWENDUNG

Die Erfindung bezieht sich auf neue 3-Aminopropoxaryl-Derivate.

5 Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,

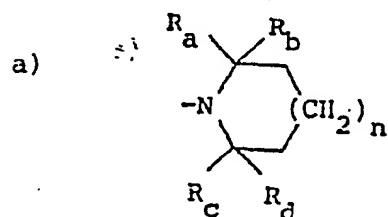


worin

$R_1$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

$R_3$  für Wasserstoff, Methyl, Hydroxymethyl, Carboxyl, Alkoxy carbonyl mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoff-atomen, Carbamoyl oder Cyano steht und

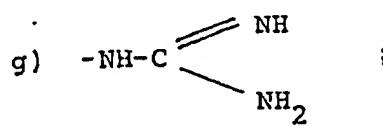
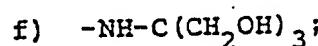
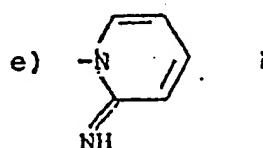
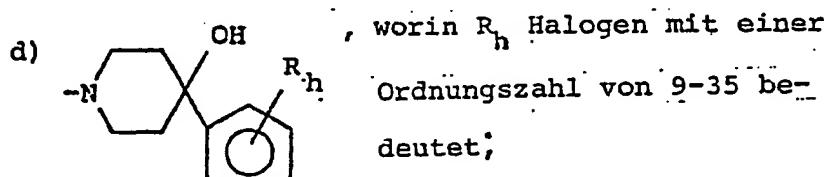
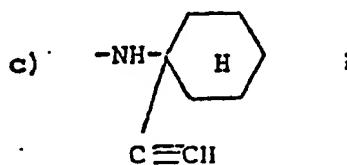
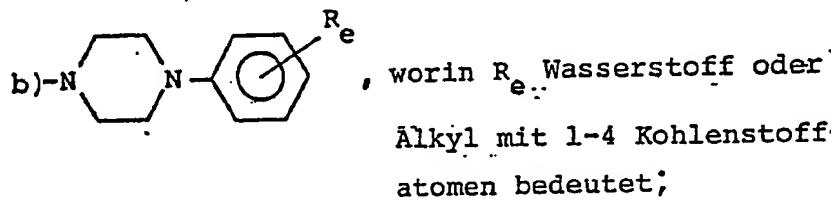
10  $R_2$  eine Gruppe a) bis i) bedeutet, wobei Gruppen a) bis i) folgende Bedeutung besitzen:

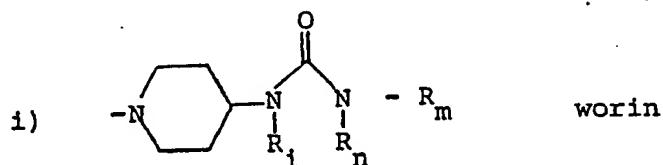


worin  $n$  für die Zahl



0 oder 1 steht und  $R_a$  bis  $R_d$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeuten;





5 R<sub>i</sub> zusammen mit R<sub>n</sub>, für gegebenenfalls durch  
 Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit  
 1-4 Kohlenstoffatomen oder Halogen mit einer  
 Ordnungszahl von 9 bis 35 substituiertes  
 o-Phenylen steht, und

falls R<sub>3</sub> Cyano bedeutet,

10  $R_1$  zusammen mit  $R_n$  ausserdem auch für Nieder-  
alkylen steht, das durch 2 oder 3 Kohlen-  
stoffatome das Stickstoffatom, an das  $R_1$   
gebunden ist, vom Stickstoffatom, an das  $R_n$   
gebunden ist, trennt und

15  $R_m$  Wasserstoff oder ein aliphatischer, cycloaliphatischer, cycloaliphatisch-aliphatischer, araliphatischer oder aromatischer Rest oder ein Acylrest bedeutet,

mit den Massgaben, dass

A) falls  $R_1$  für Wasserstoff und  $R_2$  für eine Gruppe b) stehen,

$R_3$  Methyl, Hydroxymethyl, Carbamoyl oder Cyano  
und

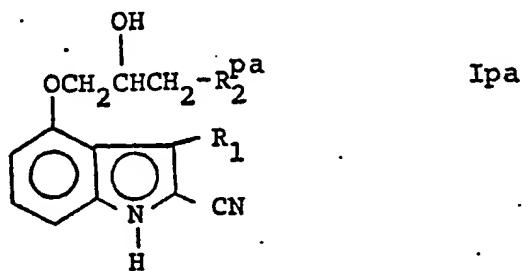
B) falls  $R_2$  für eine Gruppe h) steht,

$R_2$  Wasserstoff, Carbamoyl oder Cyano bedeutet,

und deren physiologisch verträgliche hydrolysierbare Derivate, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt.



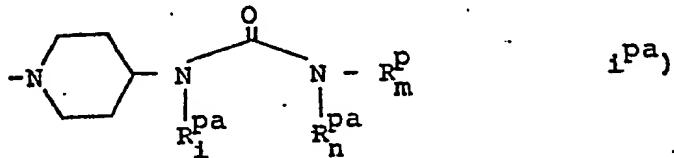
Eine Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht aus den Verbindungen der Formel Ipa,



worin

$R_1$  obige Bedeutung besitzt und

5  $R_2^{pa}$  eine Gruppe a), b), c) oder d) bedeutet, wobei diese Gruppen die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, oder für eine Gruppe  $i^{pa})$



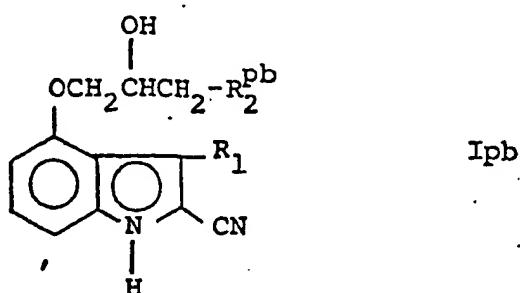
steht, worin

10  $R_i^{pa}$  zusammen mit  $R_n^{pa}$  für unsubstituiertes o-Phenylen oder Alkylen mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen steht und

15  $R_m^p$  Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls durch Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35 mono- oder gleich oder verschieden disubstituiertes Phenyl bedeutet.

In einer Untergruppe steht  $R_2^{pa}$  für eine Gruppe  $i^{pa})$ .

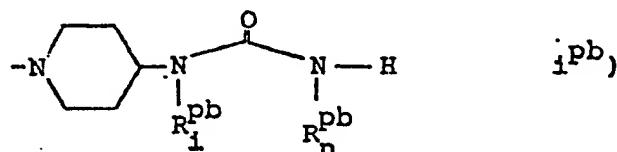
Eine andere Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht aus den Verbindungen der Formel Ipb,



worin

$\text{R}_1$  obige Bedeutung besitzt und

5  $\text{R}_2^{\text{pb}}$  eine Gruppe a), b), c), e), f), g) oder h) bedeutet, wobei diese Gruppen die obén angegebene Bedeutung besitzen, oder für eine Gruppe  $\text{i}^{\text{pb}}$ )

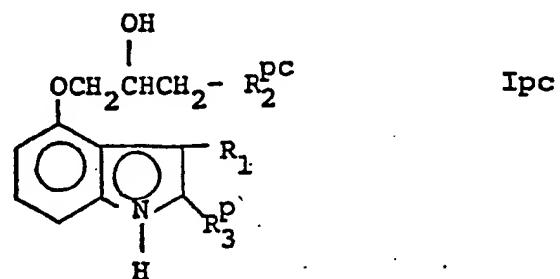


steht, worin

10  $\text{R}_i^{\text{pb}}$  zusammen mit  $\text{R}_n^{\text{pb}}$  für unsubstituiertes o-Phenylen oder Aethylen steht.

In einer Untergruppe steht  $\text{R}_2^{\text{pb}}$  für eine Gruppe  $\text{i}^{\text{pb}}$ ). In einer anderen Untergruppe steht  $\text{R}_2^{\text{pb}}$  für eine Gruppe  $\text{i}^{\text{pb}}$ ), in der  $\text{R}_i^{\text{pb}}$  zusammen mit  $\text{R}_n^{\text{pb}}$  unsubstituiertes o-Phenylen bedeutet.

Eine andere Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht aus den Verbindungen der Formel Ipc,



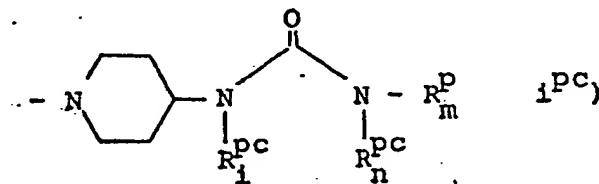
worin

$R_1$  obige Bedeutung besitzt,

5  $R_3^p$  Wasserstoff, Methyl, Hydroxymethyl, Carboxyl, Alkoxy carbonyl mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Carbamoyl bedeutet und

$R_2^{pc}$  eine Gruppe a), b), c) oder d) bedeutet, wobei diese Gruppen die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, oder für eine Gruppe  $i^{pc}$ )

10



steht, worin

$R_1^{pc}$  zusammen mit  $R_n^{pc}$  unsubstituiertes o-Phenylen bedeutet und

$R_m^p$  die obige Bedeutung besitzt,

15 mit der Massgabe, dass

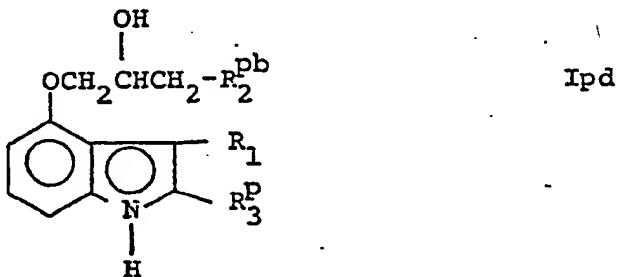


falls  $R_1$  Wasserstoff bedeutet und  $R_2^{pc}$  für eine Gruppe  
b) steht,

$R_3^p$  Methyl, Hydroxymethyl oder Carbamoyl bedeutet.

5 In einer Untergruppe steht  $R_2^{pc}$  für eine Gruppe  $i^{pc}$ ). In  
einer anderen Untergruppe besitzt  $R_2^{pc}$  die oben ange-  
gebene Bedeutung mit der Massgabe, dass, falls  $R_1$   
Wasserstoff und  $R_2^{pc}$  eine Gruppe  $i^{pc}$ ) bedeuten,  
 $R_3^p$  nicht für Methyl steht.

10 Eine andere Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht  
aus den Verbindungen der Formel Ipd,



worin  $R_1$ ,  $R_2^{pb}$  und  $R_3^p$  obige Bedeutung besitzen,  
mit den Massgaben, dass

A') falls  $R_1$  Wasserstoff und  $R_2^{pb}$  eine Gruppe b) be-  
deutet,

15  $R_3^p$  für Methyl, Hydroxymethyl oder Carbamoyl  
steht,

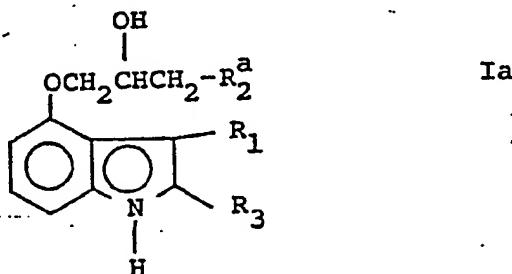
B') falls  $R_2^{pb}$  eine Gruppe h) bedeutet,

$R_3^p$  für Wasserstoff oder Carbamoyl steht und

C') falls  $R_2^{pb}$  eine Gruppe i<sup>pb</sup>) bedeutet,  
 $R_i^{pb}$  zusammen mit  $R_n^{pb}$  für unsubstituiertes  
o-Phenylen steht.

5 In einer Untergruppe stehen  $R_1$  für Wasserstoff und  $R_3^p$   
für Wasserstoff, Methyl, Carbamoyl, Aethoxycarbonyl  
oder Isopropoxycarbonyl. In einer anderen Untergruppe  
steht  $R_2^{pb}$  für eine Gruppe i<sup>pb</sup>). In einer anderen  
Untergruppe besitzt  $R_2^{pb}$  die oben für  $R_2^{pb}$  in Formel  
I<sup>pd</sup> angegebene Bedeutung, inklusive der Massgaben,  
10 mit der zusätzlichen Massgabe, dass, falls  $R_1$  Wasser-  
stoff und  $R_2^{pb}$  eine Gruppe i<sup>pb</sup>) bedeuten,  $R_3^p$  nicht für  
Methyl steht.

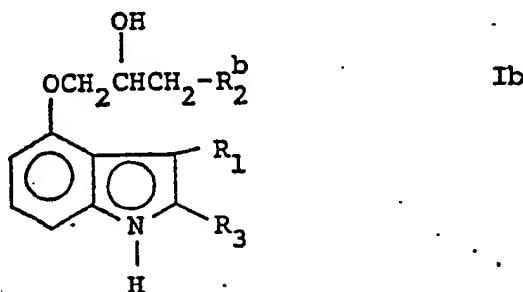
Eine Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht aus  
den Verbindungen der Formel Ia,



15 worin  $R_1$  und  $R_3$  obige Bedeutung besitzen und  
 $R_2^a$  für eine Gruppe a), b), c), d), e), g) oder  
h) steht, wobei diese Gruppen die oben bei  
der Definition von  $R_2$  angegebene Bedeutung be-  
sitzen, inklusive der Massgaben A) und B)  
20 und deren physiologisch verträglichen hydrolysierbaren  
Derivaten, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der  
3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt.



Eine andere Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht aus den Verbindungen der Formel Ib,

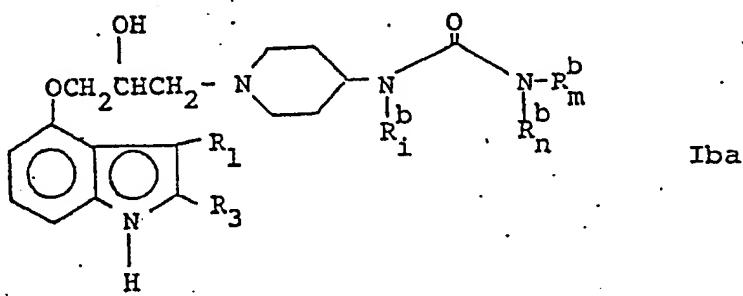


worin  $R_1$  und  $R_3$  obige Bedeutung besitzen und  
 $R_2^b$  für eine Gruppe f) oder i) steht, wobei diese  
5 Gruppen obige Bedeutung besitzen,

und deren physiologisch verträglichen hydrolysierbaren  
Derivaten, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der  
3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt.

10 In einer Untergruppe steht  $R_2^b$  für eine Gruppe i). In  
einer anderen Untergruppe ist  $R_m$  aromatisch. In einer  
anderen Untergruppe ist  $R_m$  nicht aromatisch. In einer  
anderen Untergruppe steht  $R_m$  nicht für Wasserstoff oder  
Alkyl.

15 Eine Gruppe von bevorzugten Verbindungen der Formel Ib  
besteht aus den Verbindungen der Formel Iba,



worin  $R_1$  und  $R_3$  obige Bedeutung besitzen,

5  $R_i^b$  zusammen mit  $R_n^b$  gegebenenfalls durch Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35 mono- oder gleich oder verschieden disubstituiertes o-Phenylen bedeutet und,

falls  $R_3$  für Cyano steht,

10  $R_i^b$  zusammen mit  $R_n^b$  ausserdem auch für Alkylen mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, das durch 2 oder 3 Kohlenstoffatome das Stickstoffatom, an das  $R_i^b$  gebunden ist, vom Stickstoffatom, an das  $R_n^b$  gebunden ist, trennt, steht und

15  $R_m^b$  für Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls durch Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35 mono- oder gleich oder verschieden disubstituiertes Phenyl steht,

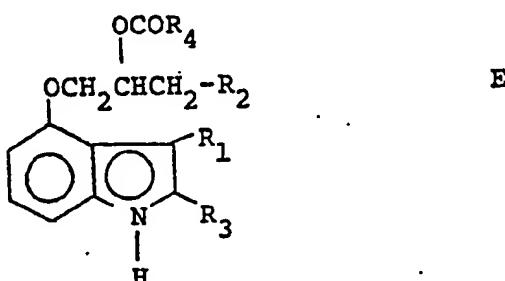
20 und deren physiologisch verträglichen hydrolysierbaren Derivaten, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt.

In einer Untergruppe bedeutet  $R_3$  nicht Methyl, falls  $R_1$  für Wasserstoff steht.

25 Physiologisch hydrolysierbare Derivate sind diejenigen Derivate, die unter physiologischen Bedingungen zu entsprechenden Verbindungen verseift werden, die eine Hydroxygruppe in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette aufweisen.



Eine Gruppe von veresterten Derivaten besteht z.B. aus den Verbindungen der Formel E,



worin R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> obige Bedeutung besitzen, inklusive der Massgaben A) und B), und

5 R<sub>4</sub> für Alkyl mit 1-12 Kohlenstoffatomen, Cyclo-alkyl mit 3-7 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Phenylalkyl mit 7-12 Kohlenstoffatomen, im Phenylring durch Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen monosubstituiertes Phenyl oder Phenyl-alkyl mit 7-12 Kohlenstoffatomen, im Phenylring durch Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35 mono- oder gleich oder verschieden disubstituiertes Phenyl oder Phenylalkyl mit 7-12 Kohlenstoffatomen, oder im Phenylring durch Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen mono- oder gleich oder verschieden di- oder gleich oder verschieden trisubstituiertes Phenyl oder Phenylalkyl mit 7-12 Kohlenstoffatomen steht.

10

15

Gruppen von physiologisch hydrolysierbaren Derivaten der Verbindungen der Formeln Ia, Ib und Iba bilden die entsprechenden Derivate, in denen R<sub>4</sub> obige Bedeutung besitzt.

20



Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette in freier Form vorliegt.

5       $R_1$  bedeutet vorzugsweise Wasserstoff;  $R_3$  vorzugsweise Carboxyl oder Cyano, insbesondere Cyano;  $R_2$  vorzugsweise eine Gruppe a), b), d) oder i), vorzugsweise b), d) oder i), insbesondere i);  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  und  $R_d$  vorzugsweise Alkyl; sie sind vorzugsweise identisch. Falls sie nicht identisch sind, steht eines von  $R_a$  und

10      $R_b$  und eines von  $R_c$  und  $R_d$  vorzugsweise für Wasserstoff.  $R_e$  bedeutet vorzugsweise Alkyl. Es steht vorzugsweise in o- oder p-, insbesondere in o-Stellung.  $R_h$  steht vorzugsweise in p-Stellung.  $R_i$  zusammen mit  $R_n$  bedeutet vorzugsweise wie oben definiertes o-Phenylen. Falls

15     o-Phenylen substituiert ist, ist es vorzugsweise mono- oder di-, insbesondere monosubstituiert. Falls es monosubstituiert ist, steht der Substituent vorzugsweise in p-Stellung zu einem der beiden Stickstoffatomen. Falls es disubstituiert ist, stehen die Substituenten vorzugsweise in p-Stellung zu beiden Stickstoffatomen. Falls es substituiert ist, ist es vorzugsweise substituiert durch Halogen. Falls es polysubstituiert ist, sind die Substituenten vorzugsweise identisch.  $R_m$  bedeutet vorzugsweise Wasserstoff oder ein aliphatischer,

20     25    araliphatischer oder aromatischer Rest, insbesondere Wasserstoff oder ein aliphatischer oder aromatischer Rest, z.B. eine wie oben definierte Gruppe  $R_m^P$ , insbesondere Wasserstoff. Falls  $R_m$  einen aliphatischen Rest bedeutet oder enthält, ist es z.B. ein Alkylrest mit

30     bis zu 10 Kohlenstoffatomen. Der Alkylrest kann substituiert sein durch z.B. Hydroxy, Alkoxy, Alkanoyloxy,



Alkylthio, Mercapto oder Halogen, wie z.B. in Hydroxyäthyl. Falls  $R_m$  für einen araliphatischen Rest steht, bedeutet es z.B. gegebenenfalls substituiertes Benzyl oder Phenäthyl. Ein Cycloalkylrest oder Cycloaliphatisch-aliphatischer Rest enthält z.B. 3 bis 8 Kohlenstoffatome im Kohlenwasserstoffring. Ein Acylrest bedeutet z.B. Alkanoyl oder Alkoxycarbonyl. Ein aromatischer Rest bedeutet z.B. gegebenenfalls substituiertes Phenyl. Falls  $R_m$  gegebenenfalls substituiertes Phenyl bedeutet, ist es vorzugsweise unsubstituiert oder mono- oder disubstituiertes Phenyl. Falls es monosubstituiert ist, steht der Substituent vorzugsweise in p-Stellung. Falls es disubstituiert ist, stehen die Substituenten vorzugsweise in o- und p-Stellung. Falls es polysubstituiert ist, sind die Substituenten vorzugsweise identisch. Die allfälligen Substituenten sind vorzugsweise Halogen oder Alkoxy, insbesondere Halogen.  $R_4$  bedeutet vorzugsweise Alkyl oder Phenyl bzw. Cycloalkyl, substituiertes Phenyl oder substituiertes oder unsubstituiertes Phenylalkyl.

Alkyl (ausser wie hierunter für  $R_4$  angegeben), Alkylthio und/oder Alkoxy enthalten vorzugsweise 1 oder 2, insbesondere 1 Kohlenstoffatom(e). Alkoxycarbonyl oder Alkanoyl vorzugsweise 2 oder 3, insbesondere 2 Kohlenstoffatome; falls es mehr als 3 Kohlenstoffatome enthält, ist es vorzugsweise verzweigt in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe, wie z.B. in Isopropoxycarbonyl. n bedeutet vorzugsweise die Zahl 0. Halogen steht vorzugsweise für Chlor oder Brom, insbesondere Chlor.



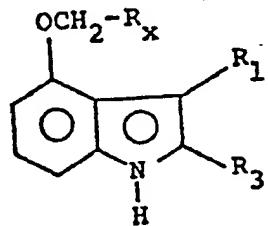
Niederalkylen enthält vorzugsweise 2 bis 7, insbesondere 2 oder 3, insbesondere 2 Kohlenstoffatome. Falls es 3 Kohlenstoffatome enthält, steht es vorzugsweise für Trimethylen.

5 Falls  $R_4$  Wasserstoff bedeutet, enthält es vorzugsweise 3 bis 5 Kohlenstoffatome und ist vorzugsweise verzweigt, insbesondere in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe, an die  $R_4$  gebunden ist, wie z.B. in Isopropyl, tert-Butyl und 3-Pentyl, insbesondere steht es für tert-Butyl. Cycloalkyl enthält vorzugsweise 5 oder 6 Kohlenstoffatome.

10 Falls  $R_4$  monosubstituiertes Phenyl oder Phenylalkyl bedeutet, steht der Substituent vorzugsweise in p-Stellung. Falls  $R_4$  di- oder trisubstituiertes Phenyl oder Phenylalkyl bedeutet, stehen die Substituenten vorzugsweise in m- und p-Stellung. Falls  $R_4$  di- oder trisubstituiert ist, sind die Substituenten vorzugsweise identisch.

15

Man gelangt zu den erfindungsgemäßen Verbindungen und deren Salzen, indem man entsprechende Verbindungen der Formel II,



II

20 worin  $R_1$  und  $R_3$  obige Bedeutung besitzen und  $R_x$  für eine Gruppe steht, die bei der Umsetzung mit einem primären oder sekundären Amin eine 2-Amino-1-hydroxyäthylgruppe ergibt.



mit geeigneten Aminen der Formel III,

$R_2 = H$

III

worin  $R_2$  obige Bedeutung besitzt, umsetzt und nötigenfalls die so erhaltenen Verbindungen der Formel I in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette zweckmässig verestert.

Die erfindungsgemässe Aminierung kann unter Verwendung von für die Herstellung bekannter 3-Amino-2-hydroxypropoxyaryl-Verbindungen bekannten Bedingungen erfolgen. Als Gruppe  $R_x$  verwendet man beispielsweise die Gruppe 10  $-\text{CH}-\text{CH}_2$  oder ein Derivat dieser Gruppe, beispielsweise eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}-\text{CH}_2\text{Y}$ , worin Y für Chlor, Brom 15 oder eine Gruppe  $R_y-\text{SO}_2-\text{O}-$  steht, worin  $R_y$  Phenyl, Tolyl oder niederes Alkyl bedeutet. Y steht insbesondere für Chlor. Man verfährt vorzugsweise in Isopropanol oder in einem geeigneten Aether, wie Dioxan. Gegebenenfalls arbeitet man in einem Ueberschuss des Amins als Lösungsmittel.

Zweckmässig wird die Umsetzung in der Schmelze durchgeführt. Geeignete Temperaturen betragen etwa 20 bis etwa 20 200°C, vorzugsweise arbeitet man bei Rückflusstemperatur, falls ein Lösungsmittel vorliegt.

Die allfällige Substitution der Hydroxygruppe in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette kann analog zu für die Herstellung analoger Derivate von 3-Amino-2-hydroxypropoxyaryl-Verbindungen bekannten Methoden



durchgeführt werden. Man verfährt beispielsweise unter den Bedingungen einer Veresterung, nötigenfalls unter selektiven Bedingungen, falls andere reaktionsfähige Gruppen vorliegen. Falls  $R_3$  Hydroxymethyl oder Carbamoyl bedeutet, oder falls  $R_2$  für eine Gruppe d) oder f) steht, wird die Veresterung selektiv in 2-Stellung der 3-Amino-  
 5 propoxy-Seitenkette durchgeführt, gegebenenfalls unter vorübergehendem Schutz der anderen reaktionsfähigen Gruppe oder Gruppen, z.B. in Form einer Benzyloxygruppe  
 10 für Hydroxy, und anschliessende selektive Spaltung solcher Schutzgruppen, z.B. durch Hydrogenolyse.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können in freier Form oder in Salzform vorliegen. Aus den Verbindungen in freier Form lassen sich in bekannter Weise Salze, z.B. 15 Säureadditionssalze mit z.B. Malein-, Malon- oder Fumarsäure gewinnen und umgekehrt. Aus den Verbindungen, die eine Carboxylgruppe in 2-Stellung des Indolgerüstes besitzen, lassen sich Salze mit starken Basen, wie z.B. Natriumhydroxid, gewinnen und umgekehrt.

20 In den erfindungsgemässen Verbindungen ist das Kohlenstoffatom in z.B. 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette asymmetrisch; sie können daher in Form von Racematen oder der entsprechenden Enantiomeren auftreten. Bevorzugt sind diejenigen Enantiomeren, in denen die S-Konfiguration am asymmetrisch substituierten Kohlenstoffatom der 3-Aminopropoxy-Seitenkette besteht.  
 25

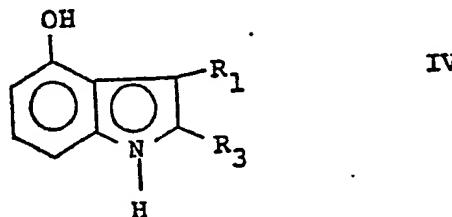
Die Enantiomeren der erfindungsgemässen Verbindungen können auf an sich bekannte Weise erhalten werden, z.B.



durch Verwendung der entsprechenden Enantiomeren der Ausgangsverbindungen, oder durch fraktionierte Kristallisation unter Verwendung von optisch aktiven Säuren.

Die Ausgangsprodukte können analog zu bekannten Methoden  
5 erhalten werden.

So erhält man die Verbindungen der Formel II durch Einführung einer Gruppe  $-\text{OCH}_2-\text{R}_x$  durch O-Alkylierung in die Verbindungen der Formel IV,



worin  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_3$  obige Bedeutung besitzen. Die Verbindungen der Formel IV werden vorzugsweise in anionischer Form eingesetzt.  
10

Das 4-Hydroxy-1H-indol-2-carbonitril und das 4-Hydroxy-3-methyl-1H-indol-2-carbonitril erhält man z.B. durch Wasserabspaltung aus den entsprechenden 2-Carboxamid-  
15 Derivaten, z.B. mit Titaniumtetrachlorid.

Das 4-(2,3-Epoxypropoxy)-1H-indol-2-carbonitril und das 4-(2,3-Epoxypropoxy)-3-methyl-1H-indol-2-nitril erhält man z.B. auch aus den entsprechenden 2-Carboxamid-Derivaten, z.B. mit Trifluoressigsäureanhydrid.

Soweit die Herstellung der benötigten Ausgangsmaterialien nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder nach an sich bekannten Verfahren bzw. analog zu den hier beschriebenen oder analog zu an sich bekannten Verfahren herstellbar.

In den nachfolgenden Beispielen erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden, ohne Korrekturen.



Beispiel 1: 4-[3-[4-(1,2-Dihydro-2-oxobenzimidazol-1-yl)piperidin-1-yl]-2-hydroxypropoxy]-1H-indol-2-carbonitril

Ein Gemisch aus 10 g 4-(2,3-Epoxypropoxy)-1H-indol-2-carbonitril und 10,18 g 1-(4-Piperidinyl)-benzimidazol-2(3H)-on in 150 ml Dioxan wird während 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird Aktivkohle zugegeben und filtriert. Das Filtrat wird eingeengt, die Kristallisation beginnt unter Zugabe von Aethanol.

5 10 (Smp. der Titelverbindung nach Umkristallisation aus Tetrahydrofuran/Methylenchlorid: 228-230°; Smp. des Hydrogenmalonats der Titelverbindung: 199° [Zers.]).

Das Ausgangsmaterial erhält man wie folgt:

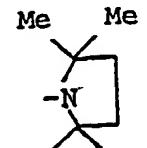
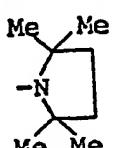
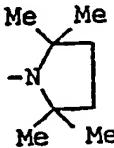
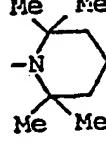
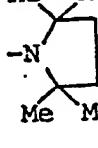
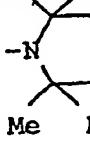
7 g 4-(2,3-Epoxypropoxy)-1H-indol-2-carboxamid, 90 ml Dioxan und 7,2 g Pyridin werden unter Rühren auf 10° abgekühlt. 10,45 g Trifluoressigsäureanhydrid in 45 ml Dioxan lässt man bei 10-12° langsam zutropfen. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur fügt man 500 ml Methylenchlorid hinzu, schüttelt zweimal mit je 300 ml Wasser aus und trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat. Die violette Lösung wird durch Talk abfiltriert und eingedampft. Den dickflüssigen Rückstand chromatographiert man durch 200 g Kieselgel (Merck Art. 7733) und eluiert mit Methylenchlorid und 1 % Methanol. Die reinen Fraktionen werden in Methylenchlorid/Methanol gelöst, die Lösung eingeengt und mit Aether versetzt. Die Kristalle werden abfiltriert, mit Aether gewaschen und bei 60° am Vakuum getrocknet [Smp. des 4-(2,3-Epoxypropoxy)-1H-indol-2-carbonitril: 149-151°].

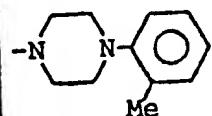
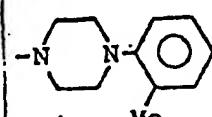
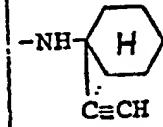
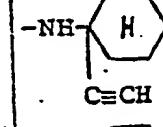
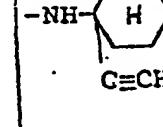
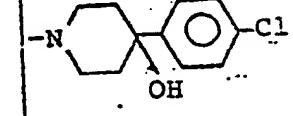
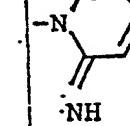
15 20 25

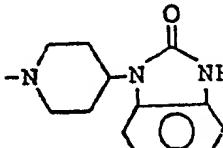
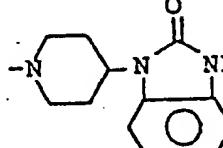
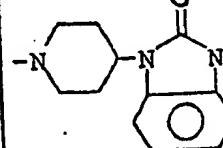
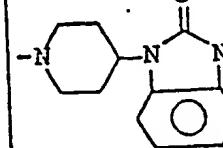
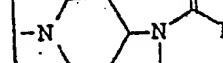


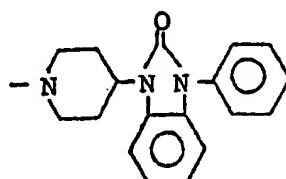
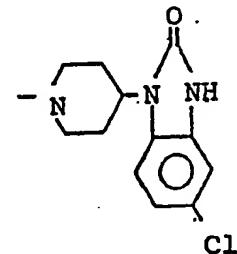
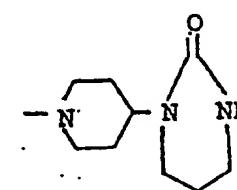
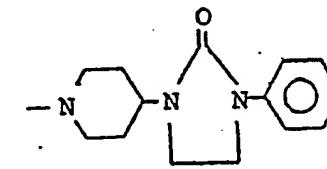
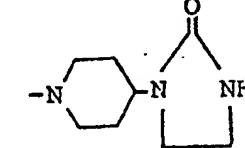
Analog zu Beispiel 1 erhält man, ausgehend von den entsprechenden Verbindungen der Formel II, in denen  $R_x$  -CH-CH<sub>2</sub> bedeutet, durch Umsetzung mit den entsprechenden Verbindungen der Formel III, folgende Verbindungen der Formel I:



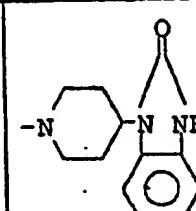
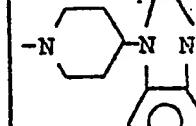
Beisp... Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	Smp:
<u>Gruppe a)</u>				
2	H	CN		180-182°
3	H	COOEt		145-146°
4	H	Me		107-109°
5	H	H		fu 231-233°
6	H	CONH <sub>2</sub>		ch 170-172°
7	H	Me		fu 204-206°

Beisp. Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	Smp.
<u>Gruppe b)</u>				
8	H	CN		178-180°
9	H	CONH <sub>2</sub>		201-203°
<u>Gruppe c)</u>				
10	H	CN		ch 218° (Zers.)
11	H	Me		hfu 108-110°
12	H	H		154-156°
<u>Gruppe d)</u>				
13	H	CN		hfu 189° (Zers.)
<u>Gruppe e)</u>				
14	H	H		170-171°
<u>Gruppe f)</u>				
15	H	CONH <sub>2</sub>	-NH-C(CH <sub>2</sub> OH) <sub>3</sub>	190-193°
16	H	H	-NH-C(CH <sub>2</sub> OH) <sub>3</sub>	144-145°
17	H	COO <i>i</i> Pr	-NH-C(CH <sub>2</sub> OH) <sub>3</sub>	171-173°
18	H	Me	-NH-C(CH <sub>2</sub> OH) <sub>3</sub>	142-144°
19	H	CN	-NH-C(CH <sub>2</sub> OH) <sub>3</sub>	
20	Me	CN	-NH-C(CH <sub>2</sub> OH) <sub>3</sub>	

Beisp. Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	Smp:
<u>Gruppe g)</u>				
21	H	H	-NH-C(NH)NH <sub>2</sub>	nd 230° (Zers.)
<u>Gruppe h)</u>				
22	H	H	1-Adamantyl- amino	99-101°
<u>Gruppe i)</u>				
23	H	H		210-212°
24	H	Me		167°
25	Me	CN		ch 261° (Zers.)
26	H	CN		
27	H	CN		212-214°

Beisp. Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	Smp. -
28	H	CN		
29	H	CN		
30	H	CN		
31	H	CN		
32	Me	CN		



Beisp... Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	Smp...
33	H	CH <sub>2</sub> OH		
34	H	CONH <sub>2</sub>		

ch = Hydrochlorid  
 fu = Bis [base] fumarat  
 hfu = Hydrogenfumarat  
 nd = Bis [base] naphthalin  
 1,5-disulfonat

Me = Methyl  
 Et = Aethyl  
 iPr = Isopropyl

Die erfindungsgemässen Verbindungen zeichnen sich durch interessante pharmakodynamische Eigenschaften aus. Sie können als Heilmittel verwendet werden.

Sie zeigen antiarrhythmische Wirkung. Sie können daher 5 als Antiarrhythmika, z.B. zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen, wie Herzflimmern, eingesetzt werden.

Bevorzugt in dieser Indikation sind die Verbindungen, in denen  $R_2$  eine Gruppe a) bis e), g) oder h), insbesondere eine Gruppe a), b), d) oder e) darstellt.

10 Ausserdem zeigen sie eine Blockade von  $\alpha$ -Adrenozeptoren. Aufgrund dieser Wirkung können die Verbindungen als  $\alpha$ -Adrenozeptorenblocker z.B. zur Prophylaxe und Behandlung von Krankheitszuständen, die mit einer Lähmung der Darmmotilität einhergehen, z.B. vom paralytischen Ileus, 15 verwendet werden.

Bevorzugt in dieser Indikation sind die Verbindungen, in denen  $R_2$  für eine Gruppe i) steht, insbesondere die Verbindungen der Beispiele 1, 23 und 24, insbesondere Beispiel 1.

20 Die Verbindungen zeigen ausserdem antihypertensive Eigenschaften. Aufgrund dieser Wirkung können sie als Antihypertensiva eingesetzt werden.

Bevorzugt in dieser Indikation sind die Verbindungen, 25 in denen  $R_3$  mit der Ausnahme von Methyl obige Bedeutung besitzt, und  $R_2$  eine Gruppe a), f) oder i) darstellt, insbesondere eine Gruppe i), insbesondere die Verbindungen der Beisp. 1 und 23, insbesondere Beispiel 1.



Diejenigen Verbindungen, die in 2-Stellung des Indolringes eine Cyano- oder Carbamoylgruppe tragen, insbesondere eine Cyanogruppe, zeigen ausserdem eine Blockade von

β-Adrenozeptoren. Aufgrund dieser Wirkung können sie

5 als β-Adrenozeptorenblocker, u.a. zur Prophylaxe und Therapie von Koronarerkrankungen, wie Angina pectoris, von Zuständen, die mit einer sympathischen Überstimulation einhergehen, wie z.B. nervösen Herzbeschwerden, vom Myokardinfarkt, zur Intervallbehandlung der Migräne 10 und zur Behandlung von Glaukoma und Thyreotoxikose eingesetzt werden.

Bevorzugt in dieser Indikation sind die Verbindungen der Beispiele 1, 24 und 25, insbesondere Beispiel 1.

Die Verbindungen der Formel Ib besitzen günstigere 15 Eigenschaften, als für Verbindungen dieses Typs zu erwarten gewesen wäre, wie z.B. β-Blockade im Falle der 2-Cyano- oder 2-Carbamoylverbindungen, in denen R<sub>2</sub><sup>b</sup> eine Gruppe i) darstellt, insbesondere im Falle der 2-Cyanoverbindung, Abwesenheit von unerwünschten Nebenwirkungen, lange Wirkungsdauer, usw.

Für obige Anwendungen variieren die zu verwendenden Dosen je nach Art der verwendeten Substanz, der Verabreichung und des zu behandelnden Zustandes. Im allgemeinen werden jedoch befriedigende Resultate mit einer 25 täglichen Dosis von ca. 0,1 mg bis ca 1000 mg erhalten; diese Dosis kann nötigenfalls in 2 bis 4 Anteilen oder auch als Retardform verabreicht werden. Für orale Applikationen enthalten die Teildosen etwa 0,25 mg bis etwa 500 mg der Verbindungen neben festen oder flüssigen Trägersubstanzen.



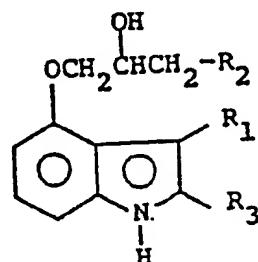
Von den Verbindungen in optisch aktiver Form sind die-  
jenigen Verbindungen, in denen das Kohlenstoffatom in  
2-Stellung der Seitenkette die (S)-Konfiguration auf-  
weist,  $\beta$ -blockierend aktiver als die entsprechenden  
5 (R)-Enantiomeren.

Die Verbindungen in freier Form oder in Form ihrer  
physiologisch verträglichen Salze können allein oder  
in geeigneter Dosierungsform verabreicht werden. Die  
Arzneiformen, z.B. eine Lösung oder eine Tablette,  
10 können analog zu bekannten Methoden hergestellt werden.



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel I,



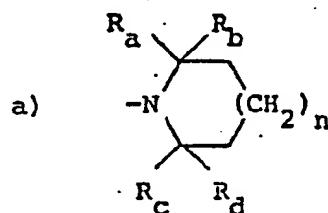
I

worin

R<sub>1</sub> Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

5 R<sub>3</sub> für Wasserstoff, Methyl, Hydroxymethyl, Carboxyl, Alkoxycarbonyl mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Carbamoyl oder Cyano steht und R<sub>2</sub> eine Gruppe a) bis i) bedeutet, wobei Gruppen a) bis i) folgende Bedeutung besitzen:

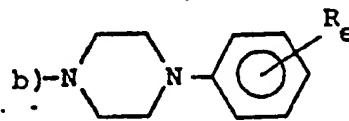
10



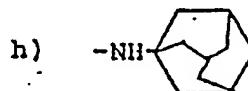
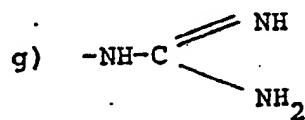
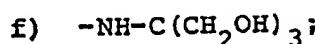
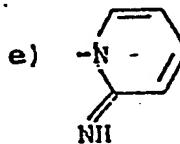
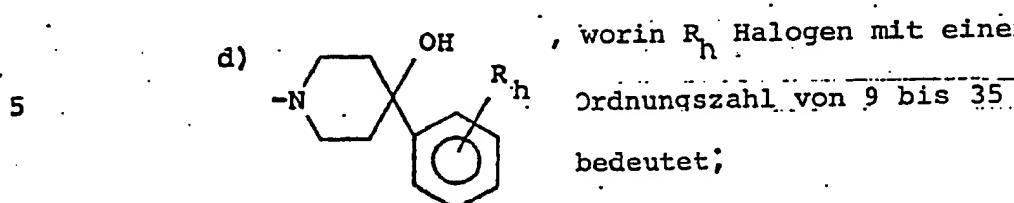
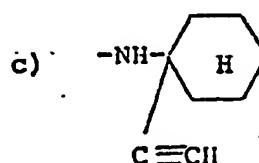
worin n für die Zahl

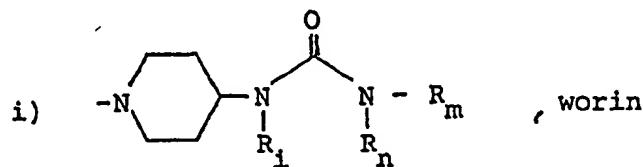
0 oder 1 steht und Ra bis Rd unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeuten;





, worin  $R_e$  Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 Kohlenstoff-  
atomen bedeutet;





R<sub>i</sub> zusammen mit R<sub>n</sub> für gegebenenfalls durch  
5 Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit  
1-4 Kohlenstoffatomen oder Halogen mit  
einer Ordnungszahl von 9 bis 35 substitu-  
iertes o-Phenylens steht und,

falls R<sub>3</sub> Cyano bedeutet,

10 R<sub>i</sub> zusammen mit R<sub>n</sub> ausserdem auch für Nieder-  
alkylen steht, das durch 2 oder 3 Kohlen-  
stoffatomen das Stickstoffatom, an das R<sub>i</sub>  
gebunden ist, vom Stickstoffatom, an das  
R<sub>n</sub> gebunden ist, trennt und

15 R<sub>m</sub> Wasserstoff oder ein aliphatischer, cyclo-  
aliphatischer, cycloaliphatisch-aliphati-  
tischer, araliphatischer oder aromatischer  
Rest oder ein Acylrest bedeutet,

mit den Massgaben, dass

A) falls R<sub>1</sub> für Wasserstoff und R<sub>2</sub> für eine Gruppe b)  
stehen,

R<sub>3</sub> Methyl, Hydroxymethyl, Carbamoyl oder Cyano  
und

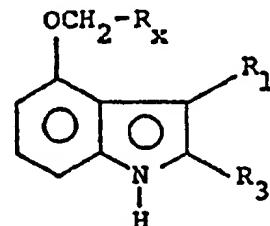
B) falls R<sub>2</sub> für eine Gruppe h) steht,

R<sub>3</sub> Wasserstoff, Carbamoyl oder Cyano bedeutet,

und deren physiologisch verträglichen hydrolysierbaren  
Derivate, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der  
3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt,



sowie deren Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechende Verbindungen der Formel II



II

5

worin  $R_1$  und  $R_3$  obige Bedeutung besitzen und  $R_x$  für eine Gruppe steht, die bei der Umsetzung mit einem primären oder sekundären Amin eine 2-Amino-1-hydroxyäthylgruppe ergibt,

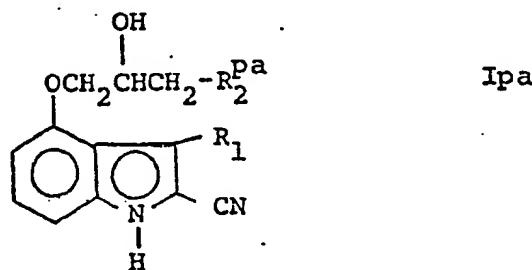
mit geeigneten Aminen der Formel III

$R_2$  - H

III

10 worin  $R_2$  obige Bedeutung besitzt, umsetzt und nötigenfalls die so erhaltenen Verbindungen der Formel I in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette zweckmäßig verestert, und die so erhaltenen Verbindungen in freier Form als Base oder in Salzform gewinnt.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ipa



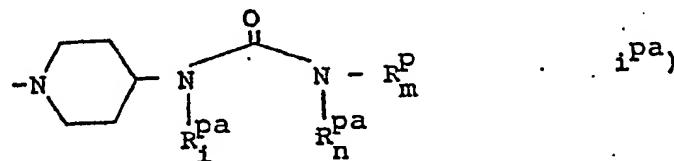
BUREAU  
OMPI  
WIPO  
INTERNATIONAL

worin

$R_1$  die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt

und

5  $R_2^{pa}$  eine Gruppe a), b), c) oder d) bedeutet, wobei  
diese Gruppen die im Anspruch 1 angegebene Bedeu-  
tung besitzen, oder für eine Gruppe  $i^{pa})$



steht, worin

10  $R_i^{pa}$  zusammen mit  $R_n^{pa}$  für unsubstituiertes o-Phenylen  
oder Alkylen mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen steht

und

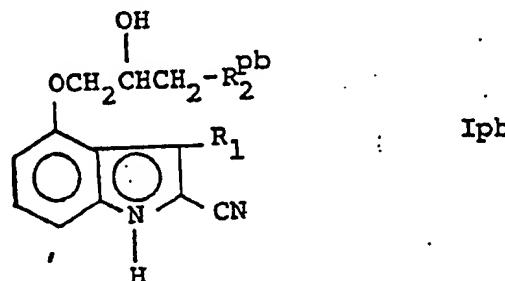
15  $R_m^{pa}$  Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder  
gegebenenfalls durch Alkyl mit 1-4 Kohlenstoff-  
atomen, Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder  
Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35  
mono- oder gleich oder verschieden disubstitu-  
iertes Phenyl bedeutet,

und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man ent-  
sprechende Verbindungen der Formel II, in denen  $R_1$  und  
20  $R_x$  die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen  
und  $R_3$  für Cyano steht, mit geeigneten Aminen der Formel  
III, in denen  $R_2$  die oben für  $R_2^{pa}$  angegebene Bedeutung  
besitzt, umsetzt,

und die so erhaltenen Verbindungen der Formel Ipa in  
freier Form als Base oder in Salzform gewinnt.



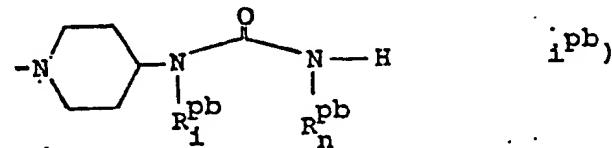
3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung  
der Verbindungen der Formel Ipb,



worin

$R_1$  die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt  
und

$R_2^{pb}$  eine Gruppe a), b), c), e), f), g) oder h) be-  
deutet, wobei diese Gruppen die im Anspruch 1  
angegebene Bedeutung besitzen, oder für eine  
Gruppe i<sup>pb</sup>)



10

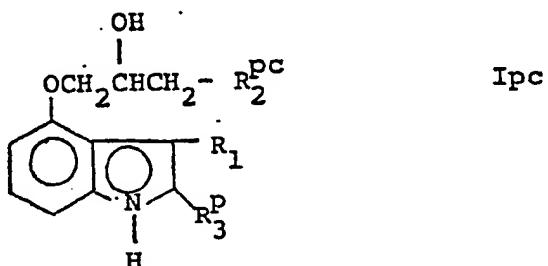
steht, worin

$R_1^{pb}$  zusammen mit  $R_n^{pb}$  für unsubstituiertes  
o-Phenylen oder Aethylen steht,

und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man ent-  
sprechende Verbindungen der Formel II, in denen  $R_1$  und

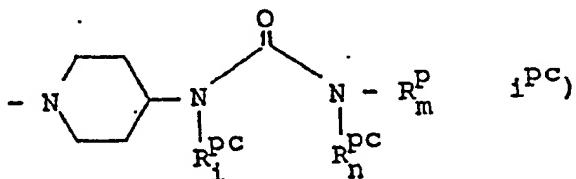
$R_x$  die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und  $R_3$  für Cyano steht, mit geeigneten Aminen der Formel III, in denen  $R_2$  die in diesem Anspruch für  $R_2^{pb}$  angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt, und die so erhaltenen Verbindungen der Formel Ipb in freier Form als Base oder in Salzform gewinnt.

4. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ipc



worin

10  $R_1^P$  die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt,  
 $R_3^P$  Wasserstoff, Methyl, Hydroxymethyl, Carboxyl,  
 Alkoxy carbonyl mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoff-  
 atomen oder Carbamoyl bedeutet und  
 $R_2^{pc}$  eine Gruppe a), b), c) oder d) bedeutet, wobei  
 diese Gruppen die im Anspruch 1 angegebene Be-  
 deutung besitzen, oder für eine Gruppe  $i^{pc}$ )



steht, worin

$R_i^{pc}$  zusammen mit  $R_n^{pc}$  unsubstituiertes o-Phenylen bedeutet und

$R_m^p$  die im Anspruch 2 angegebene Bedeutung besitzt,

5 mit der Massgabe, dass

falls  $R_1$  Wasserstoff bedeutet und  $R_2^{pc}$  für eine Gruppe

b) steht,

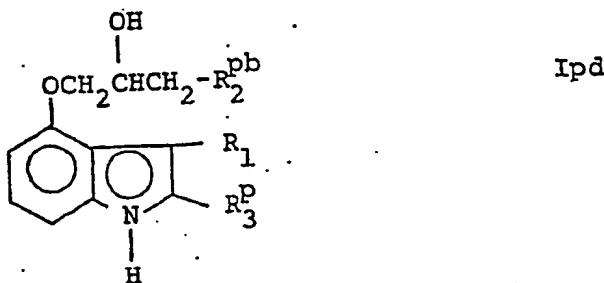
$R_3^p$  Methyl, Hydroxymethyl oder Carbamoyl bedeutet,

und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechende Verbindungen der Formel II, in denen  $R_1$  und  $R_x$  die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und  $R_3$  die in diesem Anspruch für  $R_3^p$  angegebene Bedeutung besitzt, mit geeigneten Aminen der Formel III, in denen  $R_2$  die in diesem Anspruch für  $R_2^{pc}$  angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt,

15 und die so erhaltenen Verbindungen der Formel Ipc in freier Form als Base oder in Salzform gewinnt.

5. Verfahren nach Anspruch 4 zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ipc, in denen, falls  $R_1$  Wasserstoff bedeutet,  $R_3^p$  nicht für Methyl steht.

6. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ipd



worin

$R_1$  die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung,  $R_2^{pb}$  die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung und  $R_3^P$  die im Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzen,

5 mit den Massgaben, dass

A') falls  $R_1$  Wasserstoff und  $R_2^{pb}$  eine Gruppe b) bedeutet,  $R_3^P$  für Methyl, Hydroxymethyl oder Carbamoyl steht,

B') falls  $R_2^{pb}$  eine Gruppe h) bedeutet,

10  $R_3^P$  für Wasserstoff oder Carbamoyl steht und

C') falls  $R_2^{pb}$  eine Gruppe i<sup>pb</sup>) bedeutet,

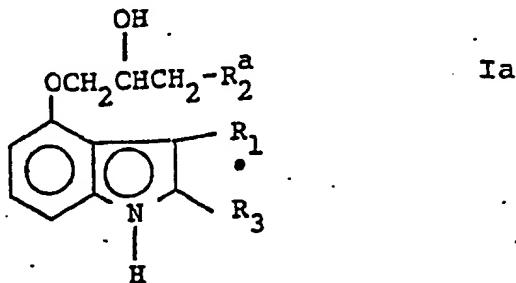
$R_1^{pb}$  zusammen mit  $R_n^{pb}$  für unsubstituiertes o-Phenylen steht,

15 und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechende Verbindungen der Formel II, in denen  $R_1$  und  $R_x$  die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und  $R_3^P$  die in diesem Anspruch für  $R_3^P$  angegebene Bedeutung besitzt, mit geeigneten Aminen der Formel III, in denen  $R_2$  die in diesem Anspruch für  $R_2^{pb}$  angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt,

20 und die so erhaltenen Verbindungen der Formel Ipd in freier Form oder in Salzform gewinnt.

7. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ia,





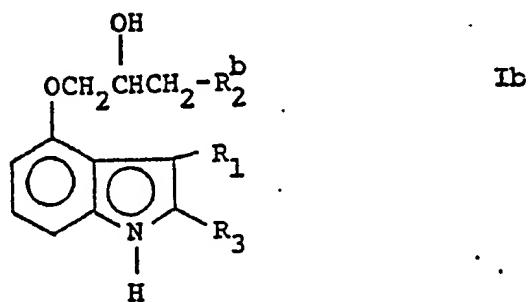
worin  $R_1$  und  $R_3$  die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und

5

$R_2^a$  für eine Gruppe a), b), c), d), e), g) oder h) steht, wobei diese Gruppen die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, inklusive der im Anspruch 1 für  $R_2$  definierten Massgaben A) und B),

10 und deren physiologisch verträglichen hydrolysierbaren Derivate, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt, sowie deren Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechende Verbindungen der Formel II, in denen  $R_1$ ,  $R_3$  und  $R_x$  die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit geeigneten Aminen der Formel III, in denen  $R_2$  die 15 in diesem Anspruch für  $R_2^a$  angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt, und nötigenfalls die so erhaltenen Verbindungen der Formel Ia in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette zweckmässig verestert, und die so erhaltenen Verbindungen in freier Form als Base oder in Salzform 20 gewinnt.

8. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ib,



worin  $R_1$  und  $R_3$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und

5  $R_2^b$  für eine Gruppe f) oder i) steht, wobei diese Gruppen die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,

und deren physiologisch verträglichen hydrolysierbaren Derivate, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der 10 3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt, sowie deren Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechende Verbindungen der Formel II, in denen  $R_1$ ,  $R_3$  und  $R_x$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit geeigneten Verbindungen der Formel III, in denen  $R_2$  die in 15 diesem Anspruch für  $R_2^b$  angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt,

und die so erhaltenen Verbindungen der Formel Ib nötigenfalls in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette zweckmäßig verestert,

und die so erhaltenen Verbindungen in freier Form als Base 20 oder in Salzform gewinnt.

9. Verfahren nach Anspruch 8 zur Herstellung der Verbindungen \_\_\_\_\_ in denen, falls  $R_1$  Wasserstoff bedeutet,  $R_3$  nicht für Methyl steht.

10. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung vom 5 4- {3-[4-(1,2-Dihydro-2-oxobenzimidazol-1-yl)piperidin-1-yl]-2-hydroxypropoxy}-1H-indol-2-carbonitril und dessen physiologisch verträglichen hydrolysierbaren Derivaten, in denen die Hydroxygruppen in 2-Stellung der 10 3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt, sowie deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechende Verbindungen der Formel II, in denen  $R_1$  Wasserstoff,  $R_3$  Cyano und  $R_x$  die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit dem 1-(4-Piperidinyl)-15 benzimidazol-2(3H)-on umsetzt und nötigenfalls die so erhaltene Verbindung in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette zweckmäßig verestert, und die so erhaltenen Verbindungen in freier Form oder in Salzform gewinnt.

11. Verbindungen der Formel I, worin  $R_1$ ,  $R_2$  und 20  $R_3$  die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, und deren physiologisch verträgliche hydrolysierbare Derivate, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt, sowie deren Salze.

12. Verbindungen der Formel Ipa, worin  $R_1$  und  $R_2^{pa}$  25 die im Anspruch 2 angegebene Bedeutung besitzen, und deren Salze.



13. Verbindungen der Formel Ipb, worin  $R_1$  und  $R_2^{pb}$  die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzen, und deren Salze.

5 14. Verbindungen der Formel Ipc, worin  $R_1$ ,  $R_2^{pc}$  und  $R_3^p$  die im Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzen, und deren Salze.

10 15. Verbindungen der Formel Ipc, wie im Anspruch 14 definiert, mit der Massgabe, dass, falls  $R_1$  Wasserstoff bedeutet,  $R_3^p$  nicht für Methyl steht, und deren Salze.

16. Verbindungen der Formel Ipd, worin  $R_1$ ,  $R_2^{pb}$  und  $R_3^p$  die im Anspruch 6 angegebene Bedeutung besitzen, und deren Salze.



17. Verbindungen der Formel Ia, worin  $R_1$ ,  $R_3$  und  $R_2^a$  die im Anspruch 7 angegebene Bedeutung besitzen, und deren physiologisch verträgliche hydrolysierbare Derivate, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der 5 3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt, sowie deren Salze.

18. Verbindungen der Formel Ib, worin  $R_1$ ,  $R_3$  und  $R_2^b$  die im Anspruch 8 angegebene Bedeutung besitzen, und deren physiologisch verträgliche hydrolysierbare 10 Derivate, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt, sowie deren Salze.

19. Verbindungen der Formel Ib, wie im Anspruch 18 definiert, mit der Massgabe, dass, falls  $R_1$  Wasserstoff 15 bedeutet,  $R_3$  nicht für Methyl steht, und deren physiologisch verträgliche hydrolysierbare Derivate, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt, sowie deren Salze.

20. Das 4- $\{3-[4-(1,2-Dihydro-2-oxobenzimidazol-1-yl)piperidin-1-yl]-2-hydroxypropoxy\}$ -1H-indol-2-carbonitril und dessen physiologisch verträgliche hydrolysierbare Derivate, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt, sowie deren Salze.



21. Heilmittel, dadurch gekennzeichnet, dass sie Verbindungen der Formel I und/oder deren physiologisch verträgliche hydrolysierbare Derivate, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt, bzw. deren physiologisch verträgliche Salze, enthalten.



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/CH 79/00091

<b>I. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS</b> (bei mehreren Klassifikationsymbolen sind alle anzugeben) <sup>3</sup> Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder, soweit nach der nationalen Klassifikation als auch nach der IPC C 07 D 209/08; C 07 D 209/42; C 07 D 401/14; C 07 D 401/12; C 07 D 403/12; A 61 K 31/40// G 7 D 405/12								
<b>II. RECHERCHIERTE SACHGEBiete</b> Recherchiertes Mindestpräparat <sup>4</sup> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Klassifikationssystem</th> <th>Klassifikationssymbole</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Int.Cl<sup>2</sup>.</td> <td>C 07 D 209/08; C 07 D 401/12; C 07 D 401/14; C 07 D 403/12; A 61 K 31/40</td> </tr> </tbody> </table> Recherchierte nicht zum Mindestpräparat gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>5</sup>			Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	Int.Cl <sup>2</sup> .	C 07 D 209/08; C 07 D 401/12; C 07 D 401/14; C 07 D 403/12; A 61 K 31/40		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole							
Int.Cl <sup>2</sup> .	C 07 D 209/08; C 07 D 401/12; C 07 D 401/14; C 07 D 403/12; A 61 K 31/40							
<b>III. ALS BEDEUTSAM ANZUSEHENDE VERÖFFENTLICHUNGEN<sup>14</sup></b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Art +</th> <th>Kennzeichnung der Veröffentlichung,<sup>16</sup> mit Angabe, soweit erforderlich, der in Betracht kommenden Teile<sup>17</sup></th> <th>Batr. Anspruch Nr. 18</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>DE, A, 1593901, veröffentlicht am 29. Oktober 1970, siehe die Zusammenfassung, Imperial Chemical Industries Ltd. --- FR, A, 1547056, veröffentlicht am 22. November 1968, siehe Seite 4, Zusammenfassung, Sandoz S.A. --- CH, A, 469002, veröffentlicht am 15. April 1969, siehe Seite 1, Spalten 1 und 2, Sandoz AG -----</td> <td>1-21 1-21 1-21</td> </tr> </tbody> </table>			Art +	Kennzeichnung der Veröffentlichung, <sup>16</sup> mit Angabe, soweit erforderlich, der in Betracht kommenden Teile <sup>17</sup>	Batr. Anspruch Nr. 18		DE, A, 1593901, veröffentlicht am 29. Oktober 1970, siehe die Zusammenfassung, Imperial Chemical Industries Ltd. --- FR, A, 1547056, veröffentlicht am 22. November 1968, siehe Seite 4, Zusammenfassung, Sandoz S.A. --- CH, A, 469002, veröffentlicht am 15. April 1969, siehe Seite 1, Spalten 1 und 2, Sandoz AG -----	1-21 1-21 1-21
Art +	Kennzeichnung der Veröffentlichung, <sup>16</sup> mit Angabe, soweit erforderlich, der in Betracht kommenden Teile <sup>17</sup>	Batr. Anspruch Nr. 18						
	DE, A, 1593901, veröffentlicht am 29. Oktober 1970, siehe die Zusammenfassung, Imperial Chemical Industries Ltd. --- FR, A, 1547056, veröffentlicht am 22. November 1968, siehe Seite 4, Zusammenfassung, Sandoz S.A. --- CH, A, 469002, veröffentlicht am 15. April 1969, siehe Seite 1, Spalten 1 und 2, Sandoz AG -----	1-21 1-21 1-21						
+ Besondere Arten von angegebenen Veröffentlichungen: <sup>15</sup> "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert "E" frühere Veröffentlichung, die erst am oder nach dem Anmeldedatum erschienen ist "L" Veröffentlichung, die aus anderen als den bei den übrigen Arten genannten Gründen angegeben ist "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem Anmeldedatum, aber am oder nach dem beanspruchten Prioritätsdatum erschienen ist "T" Spätere Veröffentlichung die am oder nach dem Anmeldedatum erschienen ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben wurde "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung								
<b>IV. BESCHEINIGUNG</b> Datum des tatsächlichen Abschlusses der Internationalen Recherche <sup>2</sup> 6. September 1979 Internationale Recherchenbehörde <sup>1</sup> EUROPÄISCHES PATENTAMT Absendeadatum des internationalen Recherchenberichts <sup>2</sup> 17. September 1979 Unterschrift des bevoilächtigten Bediensteten <sup>20</sup> G.L.M. KRUYDENBERG								

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/CH 79/00091

## I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) \*

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

C 07 D 209/08; C 07 D 209/42; C 07 D 401/14; C 07 D 401/12; C 07 D 403/12;  
A 61 K 31/40 G 7 D 405/12

## II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched 4

Classification System	Classification Symbols
Int. Cl. <sup>2</sup>	C 07 D 209/08; C 07 D 401/12; C 07 D 401/14; C 07 D 403/12; A 61 K 31/40
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *	

## III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT 16

Category *	Citation of Document, <sup>18</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>17</sup>	Relevant to Claim No. <sup>18</sup>
	DE, A, 1593901, published on 29 October 1970, see abstract, Imperial Chemical Industries Ltd.	1 - 21
	FR, A, 1547056, published 22 November 1968, see page 4, abstract Sandoz S.A.	1 - 21
	CH, A, 469002, published 15 April 1969, see page 1, column 1 & 2, Sandoz AG	1 - 21

\* Special categories of cited documents: <sup>16</sup>

"A" document defining the general state of the art

"E" earlier document but published on or after the International filing date

"L" document cited for special reason other than those referred to in the other categories

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but on or after the priority date claimed

"T" later document published on or after the international filing date or priority date and not in conflict with the application, but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance

## IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search <sup>19</sup>	Date of Mailing of this International Search Report <sup>20</sup>
6 September 1979 ( 9 - 6 - 1979 )	17 September 1979 ( 9 - 17 - 1979 )
International Searching Authority <sup>21</sup> EUROPEAN PATENT OFFICE	Signature of Authorized Officer <sup>22</sup>